

¹³¹I 治疗甲亢和 Grave's 眼病

华西医科大学附一院核医学科(成都, 610041)田 蓉综述 匡安仁审校

摘要: Grave's 眼病 (GO) 被认为是与 Grave's 甲亢密切相关的一种自身免疫性疾病, 其发病率较高。近年来, 关于外科治疗、内科治疗、¹³¹I 治疗等三种方法治疗甲亢是否会引起 Grave's 病 (GD) 加重的问题受到广泛重视。许多回顾性的研究未发现三种方法治疗后引起 GD 加重的几率有显著性差异, 但一些前瞻性的研究表明, ¹³¹I 治疗会引起眼病加重, 其原因可能是 ¹³¹I 治疗后发生甲低及促甲状腺素 (TSH) 受体的抗体水平增加。

关键词: Grave's 眼病 甲状腺机能亢进 ¹³¹I 治疗 内科治疗 外科治疗

Grave's 病 (GD) 被认为是一种自身免疫性疾病, 其发病与促甲状腺素 (TSH) 受体的抗体 (TRAb) 有关。大量的研究表明, TSH 受体可能是甲状腺和眼眶内组织共有的抗原, 因此, Grave's 眼病 (GO) 的发生可能与 TRAb 有关。GO 的发病率较高, 在 GD 病人中, 有 13% ~ 45% 患有 GO, 大多无症状, 不需特别治疗, 仅有 3% ~ 5% 患者需进一步治疗。GO 与 GD 既各自独立又互相关联, GO 可以发生于甲状腺激素正常的病人, 也可发生于甲亢治疗后数年的患者, 甚至可以发生于甲低病人。有 39% 患者与甲亢同时发生, 20% 发生在甲亢出现前, 41% 患者发生在甲亢出现后^[1]。临床治疗 GO 主要有三种方法, 即皮质激素治疗、眼外肌放疗和眼眶减压术。最近, Tan GH 等^[2]用细胞因子拮抗剂治疗数例 GO 患者, 取得一些效果, 但其疗效尚未肯定。

Grave's 甲亢的治疗方法目前主要有三种, 即内科治疗、外科治疗和 ¹³¹I 治疗, 这三种方法治疗后是否会诱发或加重 GO 的问题关系着临床治疗方案的选择, 虽然这个问题已被研究了数十年, 大多为回顾性研究, 目前尚不能证明三种治疗方法在治疗甲亢后引起眼病的发病率间有明显差异。但是, 最近关于放射性碘治疗也许会引起眼病加重的问题尤为受人关注, 这除了因为 ¹³¹I 已经成为甲亢治疗的主要方法外, 还出于 ¹³¹I 治疗后血中抗甲状

腺抗体水平增加, 而外科治疗及内科治疗后抗体水平降低。有几类抗体被认为能与眼眶内组织交叉反应抗原结合, 从而激活或增强自身免疫反应。现就有关问题综述如下。

1 三种治疗方法与 GO 的关系

有人对 ¹³¹I 治疗的甲亢病人进行了随访, 发现治疗前无眼病的 GD 患者经治疗后有 3.1% 出现眼病, 而治疗前有眼病者治疗后有 3.5% 发生恶化。也有人报道, 23% 的甲亢患者在 ¹³¹I 治疗后原有眼病发生恶化。1993 年, Pequegnat W 等发现用大剂量的 ¹³¹I (20~100mCi) 治疗后有 28% 患者发生眼病或原有眼病恶化, 并且这种变化与治疗前眼病的严重程度有关。另外的研究也表明, 在治疗前无眼病者在治疗后发生眼病的几率较小, 为 3% ~ 5%; 治疗前眼病为轻度者治疗后有 7.1% 患者发生恶化; 而治疗前为中到重度者, 治疗后有 33% 患者发生恶化^[1]。也有作者发现三种方法治疗前后眼病恶化率无显著性差异。1991 年, Hashizume K 等人对 120 例甲亢患者治疗后眼病恶化的情况进行了回顾性研究, 其中 72 例用放射性碘治疗, 14 例用外科治疗, 34 例用抗甲亢药物治疗, 发现这些病人治疗后眼病恶化百分率相似, 分别为 22.7%、18.8% 及 19.2%, 但外科治疗后严重眼病恶化者为 1/4 (7.1%), 放射性碘治疗为 3/12 (4.1%)。

1992年, Tallstedt 等人对 168例 GD病人进行了前瞻性研究: 将其随机分组, 分别用¹³¹I 治疗、甲状腺次全切除术、抗甲亢药物治疗, 然后观察眼病发生及眼病加重情况。其中, 抗甲亢药物治疗组用他巴唑 10g 每日三次加左旋甲状腺素(T₄), 将甲功控制在正常范围, 甲状腺次全切除术后立即用 T₄ 治疗, 将甲功控制在正常范围, 而¹³¹I 治疗组只在发生甲低后才用 T₄ 治疗。经 2年随访后发现, 外科治疗组有 6/37(16%) 患者治疗后发生眼病或原有眼病恶化, 而¹³¹I 治疗组与抗甲亢药物治疗组分别为 13/39(33%) 和 3/38(10%), 并且发现抗甲亢药物治疗组和甲状腺次全切除组在治疗后 TSH受体抗体降低, 而¹³¹I 治疗后 TSH受体抗体增加。该研究由于在设计过程中未考虑甲低对眼病的影响, 因此其结果的可信性受到影响。Bartalena 等人将 298例治疗前无眼病或有轻度眼病 GD患者随机分为两组, 分别用¹³¹I 治疗及他巴唑治疗, 随访 18个月后发现: ¹³¹I 治疗组中有 22/150例(15%) 出现眼病或原有眼病加重, 15例为暂时性, 有 8例(5%) 需要进一步治疗, 并且发现¹³¹I 治疗后, 无一人眼病得到改善; 而他巴唑治疗组中有 4/148(3%) 出现眼病或原有眼病恶化, 3/148(2%) 原有眼病改善, 141例无变化^[3]。Bartley 等人的报道也发现¹³¹I 治疗后眼病恶化率较他巴唑治疗及外科治疗高^[4]。

虽然上述的前瞻性研究表明¹³¹I 治疗后会使眼病恶化, 但是这些作者均未考虑甲状腺功能及 GD的病程对 GO的影响, 因此有待于进一步的研究来证明。

2 ¹³¹I 治疗后眼病恶化的原因

2.1 甲低对 GD的影响

已有资料报道, 治疗后发生甲低会使眼病恶化。1991年, Hashinzume 等人发现在抗甲亢药物治疗过程中加用 L-T₄ 治疗可以抑制 TSH的升高或使甲状腺功能维持正常, 从

而减少眼病发生或恶化。同样, 有人发现在放射性碘治疗后两周即开始用 L-T₄ 治疗可将治疗后眼病恶化率降为; 而当发生甲低后再用 L-T₄ 治疗组眼病恶化率为 18%; 用预防性 L-T₄ 治疗组则很少一部分病人需进一步的眼病治疗。说明甲低会引起眼病加重, 因而主张在¹³¹I 治疗后两周常规用 T₄ 治疗。

甲低促使 GO恶化的机理尚不清楚, 可能有以下几个原因: (1) TSH诱导甲状腺细胞产生大量的抗原(TSH受体), 引起免疫反应增强。Huber 等人已证明在人类甲状腺单层细胞上有丰富的 TSH受体 mRNA, 最近还发现了 TSH在眶内组织中的结合位点, 且在培养的眶内成纤维细胞中发现 TSH受体的 mRNA, 这表明 TSH介导这种自身免疫反应的调节; (2) 循环淋巴细胞的直接作用, 因为有作者用多聚酶联反应证实正常人体淋巴细胞上有 TSH受体 mRNA; (3) 甲低使成纤维细胞合成 GAGs(氨基葡聚糖) 增加, GAGs 可以结合水, 引起水肿与肿胀^[5]。

2.2 ¹³¹I 治疗后抗体水平的变化

有许多研究者发现, ¹³¹I 治疗后 TRAb水平增高, 而他巴唑治疗后 TRAb降低。因此, 若设法阻止¹³¹I 治疗后 TSH受体抗体的增加, 就可减少眼病的恶化。Gamstedt A 等人将 63例甲亢患者随机分为三组, 第一组用¹³¹I 治疗, 第二组用¹³¹I 加他巴唑治疗, 第三组用¹³¹I 加激素治疗, 结果发现, 第一组及第二组在治疗后 TSH受体抗体水平增加, 而第三组则无显著变化^[6]。因此, ¹³¹I 治疗后眼病恶化的另一个原因可能是由于¹³¹I 治后 TSH受体的抗体增加, 激活或增强自身免疫反应所致。另外, 也许还有一些目前尚不能被检出的抗体水平的增加。

3 ¹³¹I 治疗后眼病恶化的预防

3.1 预防及治疗甲低

尽管甲低引起眼病加重的机理尚不清楚, 但是, 因为甲低可以使眼病恶化, 因此, 治

疗后应预防甲低的发生。有作者推荐,从 ^{131}I 治疗后两周开始,常规使用 $L\text{-T}_4$ 治疗来预防甲低的发生。有人认为,可在 ^{131}I 治疗后,严格随访,尤其对于治疗前即有眼病的GD患者,当发现 T_3 、 T_4 等降至正常低限时,加用 $L\text{-T}_4$ 治疗,而不要等到发生甲低后才用 $L\text{-T}_4$ 治疗。

3.2 皮质激素治疗

许多患者还在 ^{131}I 治疗的同时用皮质激素来防止眼病恶化。Bartalena等人(1993年)将46例具有轻度眼病或无眼病的甲亢患者进行分组,第一组单用 ^{131}I 治疗,第二组在 ^{131}I 治疗后立即用皮质激素治疗1个月,然后逐渐减量,直至3个月后停药,随访两组病人治疗前后眼部变化情况,结果发现,治疗前无眼病的病人,在治疗后两组中均无一例发生眼病;而治疗前已有眼病患者,单用 ^{131}I 治疗后有56%发生恶化,且无一例得到改善,但用 ^{131}I 加激素治疗组无一例发生恶化,且有50%眼病患者在治疗后得到改善。两组治疗后引起甲低的发生率以及对抗体水平的影响无显著性差异。因此,他们主张在 ^{131}I 治疗后常规用激素治疗预防眼病的发生。激素治疗虽能改善眼部的炎症,但是其疗程较长,长期使用有较大的副作用,因此,除了用于防止中到重度眼病患者在治疗后病情加重外,对于 ^{131}I 治疗前无眼病或仅有轻度眼病患者不能作为常规使用。

4 小结

^{131}I 治疗甲亢是一种疗效高、简便经济的方法,已经越来越受到重视。尽管在许多回顾性的研究中发现 ^{131}I 治疗并不比外科和内科治疗引起眼病恶化的几率高,但已有的几个前瞻性研究表明, ^{131}I 治疗后引起眼病恶化的

几率较其它两种高,且治疗前已存在GO的病人发生恶化的可能性更大,其机理主要与治疗暂时性甲低及抗甲状腺抗体产生有关。虽然抗甲亢药物治疗不易引起眼病加重,但其对甲亢的控制不能获得满意的效果,停药后甲亢易复发。甲亢的长期存在以及甲亢复发均会影响眼病的转归。 ^{131}I 治疗虽可能使眼病加重,但大多为轻度并且是暂时的,不需特别治疗,仅一些病情较重病人需大剂量的皮质激素治疗。因此, ^{131}I 治疗不失为甲亢治疗的一种安全可行的方法。

为了减少 ^{131}I 治疗后眼病加重的几率,在治疗前应仔细检查患者眼部情况,对于甲亢伴有严重GO患者,可先用皮质激素治疗使眼病稳定后再用 ^{131}I 治疗,治疗后可用皮质激素预防;对于轻度到中度患者,不需常规使用激素预防,治疗后严格随访,观察眼部变化情况,测定血浆 T_4 、 T_3 、TSH等,一旦发现血浆 T_4 降至正常值下限,即用 T_4 治疗,而不要等到临床及实验室检查发现甲低后才给予 T_4 治疗;对于治疗后发生严重眼病患者,应尽快用大剂量激素治疗,也可用眼眶外放疗或眼眶减压术。

参 考 文 献

- 1 Hurley JR. J Nucl Med, 1994; 35: 918-920
- 2 Tan GH et al. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 449-452
- 3 Bartalena L et al. N Engl J Med, 1998; 338: 73-78
- 4 Bartley GB et al. Ophthalmology, 1996; 121: 426-434
- 5 Heufelder AE. Eur J Endocrinol, 1995; 131: 532-541
- 6 Yoshohiko A et al. Clin Endocrinol, 1995; 42: 517-522

(收稿日期: 1999-01-07)